ÜBER

WIRKUNG UND THERAPEUTISCHEN WERTH

DES

SALICINS.

EINE PHARMACOLOGISCHE ABHANDLUNG

BEHUFS SEINER

HABILITATION ALS PRIVATDOCENT

DER

HOCHLÖBLICHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER KÖNIGL. UNIVERSITÄT ZU BRESLAU

VORGELEGT UND

AM 13. JULI 1878, MITTAGS 12 UHR

IN DER GROSSEN AULA

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGT

VON

DR. ALFRED BUCHWALD

ASSISTENZ-ARZT DER KGL. MEDICINISCHEN KLINIK, ARZT AM WENZEL HANCKE'SCHEN KRANKENHAUSE.

OPPONENTEN:

HERR DR. O. SOLTMANN

PRIVAT-DOCENT, DIRIG. ARZT DES AUGUSTA-KINDER-HOSPITALS.

HERR DR. A. JAENICKE

ASSISTENZ-ARZT DER KÖNIGL. MED. KLINIK.

DRUCK VON S. SCHOTTLAENDER IN BRESLAU.

1878.

THESEN.

1) Bei den acuten Krankheits-Processen des Respirations- und Intestinaltractus der Kinder sind die Narcotica ganz unentbehrlich.
2) Das Veratrin ist bei der Behandlung der Pneumonie gegenwärtig zu wenig gewürdigt.

Ueber das Salicin.

Die günstigen Erfolge, welche man in den letzten Jahren von der Salicylsäure und deren Salzen, namentlich dem Natronsalze, bei den verschiedenartigsten acuten wie chronischen Erkrankungen, besonders aber dem Gelenkrheumatismus gesehen hat, lenkten die Aufmerksamkeit auf's Neue auf ein früher vielfach angewendetes, dann ganz in den Hintergrund gedrängtes Arzneimittel, welches wol verdient, dem Arzneischatze erhalten zu bleiben: auf das Salicin.

Vor zwei Jahren, wo ich die ersten Versuche mit diesem Stoffe auf der klinischen Abtheilung des Herrn Geheimen Medicinal-Rath Professor Dr. Biermer anstellen durfte, lauteten die Angaben über den Werth des Medicamentes höchst widersprechend; auch heute ist noch keine völlige Einigkeit über die Brauchbarkeit dieses Glycosides erzielt, so dass es sich wol der Mühe verlohnt, die hier gewonnenen Resultate näher mitzutheilen.

Ehe ich die von mir angestellten Versuche, resp. die bei Kranken gewonnenen Daten weiter auseinandersetze, sei mir zuvor gestattet, auf das Historische der Salicintherapie, sowie auf die chemischen Eigenthümlichkeiten dieses Mittels einen kurzen Rückblick zu werfen.

Die Anwendung des Salicin selbst als Fiebermittel, d. h. als Antidot. gegen Malaria-Infectionen, datirt aus den Jahren

1829/30, zu welcher Zeit der Apotheker Leroux aus Vitry le Francais (Journal de chim. méd. Jour.) diesen Bitterstoff aus Weidenrinden zuerst darstellte und ausgedehnte Versuche über seine Wirksamkeit bei Intermittens anstellen konnte.

Seine Versuche fielen so glänzend aus, dass er das aus der Salix Helix dargestellte Mittel, damals noch als Alcaloid bezeichnet, dem Chininsulfat gleichwerthig erachtete.

Der Name „Salicin" war übrigens bereits früher (1825) für ein Präparat aus der Weidenrinde von dem Veronesen Fontana gewählt worden, doch muss dahin gestellt bleiben, ob er wirklich schon das reine krystallinische oder krystallisirte Glycosid vor sich gehabt oder nicht. Er hat nämlich die Eigenschaften des von ihm entdeckten Stoffes nicht näher mitgetheilt.

Auch das Geheimmittel Rigatelli's (1826) scheint ein unreines Salicin gewesen zu sein; dasselbe rein abzuscheiden gelang aber zuerst Leroux, dessen Verdienst in Bezug auf Entdeckung des Salicin unbestritten sein dürfte. Zu erwähnen ist noch, dass auch Buchner in München (1828) ein unreines Salicin dargestellt hat.

Nach Leroux haben sich dann verschiedene Forscher theils mit der Darstellung, theils mit den chemischen Eigenschaften dieses höchst interessanten Stoffes beschäftigt, so dass bis zum Jahre 1860, wo eine treffliche Monographie Scheffer's erschien, die Literatur eine recht umfängliche geworden war (Marburg 1860).

Dieser Arbeit, auf die ich bei den einzelnen Abschnitten noch näher zurückkommen werde, entlehne ich eine Reihe von Daten, besonders aus einzelnen Arbeiten, die gegenwärtig schwer zu beschaffen sein dürften. Seit dem Jahre 1860 sind die Arbeiten über diesen Stoff mit dem Schwinden resp. Zurücktreten im Arzneischatze spärlich geworden.

Vor allen Dingen wurde damals untersucht, in welchen Weiden, in welchen Theilen, zu welcher Zeit sich das Salicin am meisten vorfinde; welche Weidenart besonders zur Rein-Darstellung am geeignetsten sei.

Bei der grossen Ausbreitung und den zahlreichen Arten der Gattung Salix ist die Aufgabe keine leichte gewesen und ist dieselbe auch bis heut nicht vollkommen gelöst.

Mit der Untersuchung über den Gehalt der Weiden an Salicin beschäftigten sich besonders Lasch, Herberger, Merk, Nees von Esenbeck, Buchner, Braconnot, Gruber, Tyson, Wittstein, Duflos.

Alle Weidenarten, welche auf ihren Salicingehalt untersucht wurden, herzuzählen, würde zuweit führen; bemerkt soll nur werden, dass Salix Helix L., Salix pentandra L., S. praecox Linné am reichsten (3—4 %) daran gefunden wurden, dass die jungen Zweige reicher daran sind, als die älteren, dass die Blüthen, Blätter wenig enthalten, und dass in den herbstgelben Blättern fast kein Salicin gefunden wurde, auch nicht alle Weidenarten salicinhaltig sind.

So sollen nach Braconnot, was auch z. Th. Herberger bestätigt, die auch bei uns sehr häufigen Korbweiden: Salix viminalis L., die Sahlweide Salix caprea L. und die Trauerweide, Salix babylonica L., kein nachweisbares Salicin enthalten.

Mit den negativen Untersuchungen Braconnot's würde übrigens nicht übereinstimmen, dass die Orientalen die jungen Kätzchen und Zweige der Trauerweide als Heilmittel benutzen, sonst müsste dem Klima ein besonderer Einfluss auf die Bildung des Salicin beigemessen werden.

Ausser in Weidenrinden findet sich auch in Rinden verschiedener Pappelarten Salicin in grosser Menge neben Populin.

Populus tremula L. und Populus alba L. sind am reichsten an Salicin. Schwarzpappel und Balsampappel sind hingegen wieder frei von Salicin.

In den Blättern von Nerium Oleander will Wittstein dasselbe gefunden haben.

Dass sich Salicin oder dessen Umwandlungs- resp. Oxydationsproducte ausserdem in Excreten und Secreten derjenigen höheren und niederen Thiere, welche von Weidenblättern leben,

vorfinden, darf uns nicht wundern, wenn wir die weiter unten zu besprechenden Umsatzproducte des Salicin ins Auge fassen: (Castoreum, Larve von chrysomela populi).

Durch Synthese ist Salicin bis jetzt noch nicht dargestellt worden, dagegen hat es Piria, dem wir die werthvollsten Aufschlüsse über die chemischen Eigenschaften des Salicin verdanken, aus Populin dargestellt.

Ehe übrigens noch das Salicin selbst gekannt war, wurde die Weidenrinde längst therapeutisch verwendet. Theils von Aerzten, theils vom Publicum im Alterthume gegen verschiedene Krankheiten gebraucht, verdankte sie ihren Ruf als Fiebermittel dem Volksglauben: wo Sumpffieber vorkommen, werde auch die Natur das Heilmittel an die Hand geben. Da nun Weiden, z. Th. wenigstens, in Sumpfgegenden wachsen, so habe man hier durch Weidenbitter auch das Gegenmittel.

Aerzte des 17. und 18. Jahrhunderts empfehlen demgemäss auch Weidenrindenabkochungen; ärmere Leute bedienten sich ihrer gegen das Wechselfieber damals und auch heut noch, besonders in gewissen Gegenden. Die Alpenbewohner kochen die Rinde von Salix glauca L. aus; in Africa bereitet man Kalafat, ein Wasser aus den Blüthen der Salix aegyptiaca L. Südfrankreich, Spanien, Sardinien wählen andere Weidenarten.

Die vorhergehenden Jahrhunderte scheinen mehr dem Gerbsäuregehalt der Weiden eine Heilwirkung zugeschrieben zu haben, behandeln überhaupt, wie Matthioli, die Weiden nur oberflächlich. Die Darstellung des Salicin ist eine sehr einfache.

Leroux, Braconnot, Duflos, Merk, Erdmann u. A. geben mehr oder minder lohnende Bereitungsweisen an.

Eine sehr bequeme Methode ist die Duflos'sche.

Getrocknete, zerschnittene Rinden von Weiden oder Zitterpappeln werden abgekocht, die Abkochung eingeengt, mit Bleiglätte versetzt, das Filtrat weiter eingedampft, die ausgeschiedenen Krystalle entfärbt und durch Umkrystallisiren gereinigt.

Salicin so bereitet, oder nach anderen Methoden, kommt in den Handel in Form weisser, glänzender Nadeln, Schüppchen oder Blättchen; doch lässt es sich unter geeigneten Massnahmen auch in Form grosser, dem orthorhombischen Systeme angehöriger Krystalle gewinnen.

Es ist ein Glycosid, kein Alkaloid, wie anfangs angenommen wurde, geruchlos, in heissem Wasser leicht, in kaltem weniger leicht löslich, löslich in Alcohol, Alcalien, Essigsäure etc., nicht in Aether. Die Lösung in Wasser reagirt neutral und dreht den polarisirten Lichtstrahl stark nach links. j = — 71,7 bis 73,4 nach Bouchardat; das starke Ablenkungsvermögen, auch bei schwachen Lösungen, ist im Polarisations-Apparate leicht nachzuweisen.

Spec. Gew. = 1,43 (Piria) chemische Formel = $C_{13} H_{18} O_7$.

Ueber 100 Grad schmilzt es und zersetzt sich bei noch höherer Temperatur, neben anderen Producten tritt namentlich salicylige Säure auf.

Chlor, Brom, Jod bilden mit ihm Mono-, Di-, Tri- etc. Verbindungen, die wir füglich nicht näher beleuchten können, da sie rein chemisches Interesse haben.

Salpetersäure bildet ausser Helicin, Helicoidin, Nitroverbindungen, in letzter Instanz Picrinsäure, Oxalsäure neben salicyliger Säure nach Braconnot und Gerhardt.

Concentrirte Schwefelsäure löst Salicin mit schön rother Farbe, bildet aber keine chemische Verbindung mit ihm. Andere Pflanzenstoffe, wie Veratrin, werden zwar auch mit rother Farbe gelöst, doch fällt bei der Verdünnung der Salicinlösung zum Unterschiede von jenen Lösungen ein rothes Pulver nieder, welches Braconnot als Rutilin bezeichnete.

Erhitzt man es einige Zeit mit concentr. SO^3, nicht über 78°, so bildet sich Olivin, (Mulder) ein olivengrün gefärbter Körper.

Mehr als diese Producte interessiren uns, weil auch im thierischen Organismus gebildet, die Spaltungs- und Oxydationsproducte des Salicin.

Erwärmt man Salicin mit verdünnten Säuren, namentlich Salz- oder Schwefelsäure, so spaltet sich das Glycosid in Traubenzucker und Saligenin, $C_7 H_8 O_2$ eventuell das weniger Wasser enthaltende Saliretin $C_7 H_6 O$. Durch Eisenoxydsalze kann man diese Umsetzung sofort nachweisen:

Eisenchlorid, schwefelsaures Eisenoxyd zeigen durch indigoblaue Färbung das gebildete Saligenin an, während der Zuckergehalt die Fehling'sche Lösung nunmehr reducirt.

Salicin giebt mit Eisenoxydsalzen keine characteristische Färbung.

Durch Natron, Kalilauge bildet sich Saliretin, salicylige Säure, Salicylsäure.

Durch starke Oxydationsmittel wird in letzter Instanz Ameisensäure und Kohlensäure erzeugt.

Die Zersetzung des Salicin in Saligenin und Traubenzucker gelingt noch leichter, als durch Säuren, welche weitere Umsatzproducte bilden, durch Emulsin oder einfache Mandelmilch. Letztere lässt sich recht zweckmässig verwenden, um geringe Mengen Salicin in verschiedenen Flüssigkeiten nachzuweisen und bediente ich mich ihrer vielfach, namentlich um Control-Versuche anzustellen. Die Reaction auf Saligenin ist nämlich eine viel schärfere als die mit SO^3 auf Salicin, deren Scheffer häufig erwähnt.

Man wählt Temperaturen nicht über 40°, nach 12 Stunden ist die Spaltung in obige beide Stoffe nach Piria eine vollkommene. Aehnlich zersetzend, nur langsamer und viel ungenügender, wirkt, wie Städeler zuerst zeigte, der thierische und somit auch der menschliche Speichel. Lässt man Speichel mit Salicin einige Stunden, nach Falck mindestens 12 Stunden, bei erhöhter Temperatur stehen, so tritt ebenfalls die Blaufärbung durch Eisenoxydsalze ein, resp. Zuckerreaction auf.

Gelangt übrigens Salicin mit Speichel vermischt in den Magen, so muss die Zersetzung schneller vor sich gehen,

wenigstens konnte ich in dem kurze Zeit nach der Einnahme von Salicin Erbrochenen deutliche Saligeninreaction finden, auch scheint der Speichel verschiedener Personen verschieden schnell einzuwirken.

Scheffer giebt an, dass im Magen und Darm das Salicin weder verändert, noch zersetzt werde, sondern aus den ersten Wegen unverändert ins Blut übergeführt werde. Dies ist somit für einzelne Fälle gewiss nicht richtig.

Spritzt man Salicin in Lösung in's Rectum, so gelingt es allerdings nicht, in dem Stuhlgange, der meist nach solchen Klystiren eintritt, Saligeninreaction nachzuweisen, doch ist die Zersetzung, wie die Resorption, auch hier, wie wir wissen, eine ungewöhnlich langsame.

Bierhefe spaltet ebenso, nur langsamer; schnellere Spaltung fand ich ausserdem durch das schleimige Wasser, in dem sich Frösche aufhalten;

Salicin schmeckt, auf die Zunge gebracht, bitter, lange nicht so intensiv wie Coloquinthen, Nux vomica, Chinin, sondern angenehmer, weidenartig.

Je nach der Concentration der Lösung ist die Intensität des bitteren Geschmackes verschieden.

Buchheim und Engel geben an, dass durch eine Lösung von 1 : 1500 die Grenze gegeben sei, bei der man Salicin noch durch den Geschmack erkennen könne, während Falck dieselbe weiter hinausrückt.

Lösungen von 1 : 4000 konnte ich noch sicher als bitter erkennen, bei 1 : 8000 glaubt man reines Wasser auf die Zunge zu nehmen, wie auch Falck bemerkt.

Bei Dosen von 1—2 Gr. schon wird die Speichelsecretion angeregt, im Magen empfindet man das Gefühl der Wärme, selten hat man Unbehagen, selten tritt Erbrechen ein. Selbst sehr grosse Mengen längere Zeit genommen, machen keinerlei Störung der Verdauung, im auffallenden Contrast zu Salicylsäure und deren Salzen. Allgemeinwirkungen werden nur

selten wahrgenommen und sind nicht durch das Salicin, sondern durch seine Umsetzungsproducte erzeugt.

Ranke nahm bei seinen Versuchen selbst 96 Gr. in 3 Tagen, bei einem anderen Versuche 220 Gr. in 3 Wochen; 2—4—8—12 Gr. pro dosi nahm ich theils selbst, theils gab ich sie gesunden, resp. zu therapeutischen Zwecken kranken Personen verschiedenen Alters und Geschlechtes, ohne erhebliche Störung wahrzunehmen. Scheffer und Andere beobachteten ein Gleiches.

Nur in einzelnen Fällen trat eine Art Salicinrausch, Kopfschmerz, Schwindel, Flimmern, Ohrensausen, Taubheit ein.

Dieselben Symptome beschreibt Ranke, v. dem Busch. Ich beobachtete sie bei zwei Gesunden vorzüglich, denen ich 8 Gr. auf einmal gegeben, einige Stunden nach der Anwendung des Mittels, bei einem Kranken, dessen Temperaturgang ich weiter unten gebe, hielt diese Störung mehrere Tage lang an, auch nachdem bereits der Urin frei geworden war.

Dass es die Spaltungsproducte des Salicin sind, welche diese Störung verursachen, verdanken wir den Untersuchungen Bertagnini's.

Dass man auch kranken Personen 12—15 Gr. ohne jeden Schaden täglich geben kann und zwar innerhalb weniger Stunden, lehren die Temperaturtabellen weiter unten. Nur in 2 Fällen, sehr schweren Typhen, sahen wir Collaps eintreten.

Wie auf den Menschen, wirkt auch auf Thiere, wie auf niedere Organismen das Salicin äusserst wenig störend, geschweige denn deletär ein.

Hunden spritzte ich 4 Gr. in die Venen, resp. gab es ihnen in Lösung innerlich mit der Schlundsonde, ohne weitere Störung zu bemerken.

Kaninchen vertragen 2 Gr. sehr gut; Ganz junge Tauben fütterte ich mit 2 Gr. an einem Tage, die Thiere blieben ganz munter; (mit Brotkrume zu erbsengrossen Kügelchen verrieben.)

Fröschen spritzte ich Salicin theils in Lösung, theils führte

ich es in Substanz in die grossen Lymphsäcke ein, gab es auch innerlich. 0,2—0,5 Gr. irritirten die Frösche gar nicht.

Dass auch thierische und pflanzliche niedere Organismen durch Salicinlösungen wenig beeinflusst werden, dass Gährung, Fäulniss, Schimmelbildung und die damit verbundene Entwickelung jener Organismen keine wesentliche Einbusse erleiden, resp. gehemmt werden, zeigen theils die Untersuchungen Kolbe's, Binz und Herbst's, Moitessier's, theils habe ich mich durch eigene Experimente mit Harn-Zuckerlösungen etc. vielfach überzeugt. Von obigen Vorgängen interessiren uns noch besonders die Einwirkung auf den Verdauungsprocess im Magen.

Buchheim und Engel stellten darüber eine Reihe Experimente an und kamen zu dem Schlusse, dass Bitterstoffe und somit auch Salicin die Verdauung des Eiweisses nicht hemmen. Von Eiweiss mit Salicin wurden 9,02, von Eiweiss ohne Salicin 10,98 Theile gelöst resp. verdaut.

Wird in den ersten Wegen die Zersetzung eingeleitet, so wird sie im Blute der Warm- und Kaltblütler, Fleisch- und Pflanzenfresser weiter fortgesetzt, und werden die Zersetzungsproducte höher oxydirt. Beim Frosche zum Beispiel gelingt es ebenfalls sehr leicht, in der Harnblase die characteristischen, noch näher zu besprechenden Färbungen des Harnes hervorzurufen. Was den Hund anbetrifft, so bemerkt Scheffer in seiner Dissertation, dass nach seinen und Falck's Untersuchungen das Salicin nicht oder so gut wie nicht zersetzt werde, während es im Blute des Menschen und Kaninchens mit Energie zerlegt werde.

Ich spritzte einem Hunde bei einem Versuche 4 Gr. in die Venen, einem anderen 2 Gr. und konnte ebenfalls nach einer Stunde, resp. 3 Stunden keine Färbung durch Eisenoxydsalze nachweisen. Einem anderen Hunde gab ich dann aber in Lösung 4 Gr. mit der Schlundsonde innerlich, und katheterisirte das weibliche Thier nach 24 Stunden; jetzt liess sich durch Zusatz

von Eisenchlorid eine sichere Färbung nachweisen. Die Spaltung ist allerdings eine langsamere, unvollständigere.

Dass Salicin sich im Organismus umwandelt und welche Umwandlungsproducte im Harne der Herbi und Carnivoren erscheinen, ist durch frühere Arbeiten Laveran und Millon's (1844), Wöhler's (1848), Lehmann's, Städeler's (1851), Ranke's sicher festgestellt worden:

Es erscheinen nach Salicingenuss im Harne:

1) Salicin unzersetzt,
2) Saligenin, (Salicyl-Alcohol)
3) Salicylige Säure (Salicyl aldehyd, Salicyl-Wasserstoff Spiraea-Oel), von der Piria bereits 1838 gezeigt, dass sie sich durch Oxydation aus Salicin gewinnen liesse;
4) Salicylsäure und
5) Salicylursäure = Salicylsäure + Glycocoll oder Amido-Essigsäure).

Letztere entzog sich lange der Entdeckung. Erst Bertagnini (1856) gelang es, dieselbe an's Licht zu ziehen und zu zeigen, dass wie Benzoesäure, die verwandte Säure, im Organismus unter Aufnahme von Amidoessigsäure zu Hippursäure, so auch Salicylsäure das Oxydationsproduct des Salicin zu Salicylursäure wird. Während Saligenin eine indigoblaue Färbung mit Eisenoxydsalzen giebt, geben Salicylsäure, Salicylige Säure, Salicylursäure eine intensiv violette, letztere noch bei viel tausendfacher Verdünnung.

Auf die ziemlich complicirte Trennung der einzelnen Stoffe, welche grosse Mengen Urin erfordert, will ich hier nicht näher eingehen, bemerken will ich nur, dass ich unzersetztes Salicin in einzelnen wenigen Fällen, wo der Urin sehr blass, und sehr viel Salicin 8—12 Gr. auf einmal gegeben wurde, durch die Ablenkung im Polarisationsapparate nachweisen konnte. Der Urin war selbstredend vorher auf Albumen geprüft.

Die Art der Ausscheidung und die Schnelligkeit mit der die Oxydationsproducte des Saligenins und Salicins im Urine

des Menschen zuerst erscheinen, und der Zeitpunkt, mit welchem sie schwinden, ist bei den verschiedenen Individuen sicherlich sehr verschieden und darauf mag auch die Differenz bezüglich der Wirkung auf die verschiedenen Organismen zurückzuführen sein. Die Zeit, wann Salicin gegeben wird, spielt ebenfalls eine grosse Rolle, und eine noch grössere die Menge, welche mit einem Male gegeben wird (siehe weiter unten).

Während v. Nencki (Oxydat. der aromatischen Verbindungen im Thierkörper) Berlin 1870. Dissert.) schon nach 10 Minuten die characteristische Reaction im Harne nachweisen konnte, giebt Scheffer für das Salicin an: „Schon nach 30 Minuten färbt sich der Urin violettblau." Nach 22 Minuten habe ich in einzelnen Fällen auch schon geringe Reaction gefunden, in anderen erst nach Stunden. Selbst für die leicht diffusible Salicylsäure zeigt übrigens Fürbringer, dass die Schnelligkeit, mit der das Mittel bei Gesunden wie bei Kranken ausgeschieden werde, grossen Schwankungen unterworfen sei.

Sehr interessant für die Ausscheidungszeit ist folgende Tabelle. Ich liess einen Diabetes-insipidus-Kranken 8 Gr. Salicin nehmen und setzte nun zu dem alle halbe bis ganze Stunden entleerten Urin Liq. ferri zu, mit Berücksichtigung der auszuscheidenden Phosphate.

Diabetes insipidus.

29./4. 1876.

Salicin 8 Gramme, um 9 Uhr Vormittags gebraucht.

No.	Zeit.	Menge.	Reaction (3 Tropfen Liq. ferri sesquichl., wo nöthig mehr.)
1.	9½ Uhr	200 cc.	keine Reaction.
2.	10 =	100 cc.	undeutl. React., gelbbr. mäss. Bodensatz.
3.	10½ =	200 cc.	deutl. React., bräunl. violett hell, mäss. Bodensatz.
4.	11 =	300 cc.	desgl., kein Bodensatz.
5.	11½ =	300	malagafarben, geringer Bodensatz.
6.	12 =	300	braunviolett, dunkler als 5.

No.	Zeit.	Menge.	Reaction (3 Tropfen Liq. ferri sesquichl., wo nöthig mehr.)
7.	1 Uhr	600	desgl., ohne Bodensatz.
8.	2 =	100	dunkel violett mit grauviolettem Bodensatze.
9.	3 =	400	
10.	4 =	300	
11.	5 =	300	
12.	6 =	200	desgl., der Bodensatz reichlicher.
13.	7 =	300	
14.	8 =	500	
15.	9 =	400	
			30./4.
	Morgens		
16.	3 Uhr	1200	weit grössere Mengen Eisenchlorid sind nothwendig, weil sehr viele Phosphate gegenwärtig sind, um die Färbung zu erzielen.
17.	4 =	300	
18.	5 =	300	desgl., nur macht sich schon Abnahme des Colorits bemerkbar.
19.	6 =	500	
20.	7 =	400	
21.	8 =	300	desgl.
22.	9 =	400	
23.	10 =	200	
24.	11 =	300	wie bei No. 6.
25.	12 =	400	
26.	1 =	400	wie 6, aber mit mehr Bodensatz.
27.	2 =	500	
28.	3 =	500	
29.	4 =	600	wie 4.
30.	5 =	400	
31.	6 =	400	wie 3.
32.	7 =	500	wie 2, dann keine Reaction mehr.

Der blassgelbe Urin wog meist um 1008 herum, Reaction schwach sauer. Aehnliche Tabellen habe ich noch einige zu verzeichnen, ebensolche auch mit Natr. salicylicum.

Wir sehen aus obiger Tabelle, dass 11900 Cubikcentimeter Urin ausgeschieden wurden, in denen Salicin-Producte vorhanden waren.

Der Nachweis der Umsatzproducte, die man entweder direct durch Zusatz von Liq. ferri sesquichlorati, oder wie Fürbringer zweckmässig vorschlägt, durch Zusatz zum Destillate, nachdem man den Harn vorher angesäuert, entdecken kann, gelingt hier mit Sicherheit nach 1½ Stunde, undeutlich nach 1 Stunde, nach 5 Stunden ist die Reaction sehr intensiv, bleibt dann stundenlang so, ein mehr oder minder der Intensität lässt sich bei der tief dunklen Färbung nicht unterscheiden. Nach 20 Stunden macht sich bereits eine Abnahme bemerkbar, nach 34 Stunden ist die Reaction keine sichere mehr; es kommt ein allmäliges Ansteigen der Umsetzung, dann eine Zeit der grössten Intensität, dann ein allmäliges Abnehmen zu Stande. Es mögen dann noch kleine Mengen Salicin unzersetzt übergehen, wie Scheffer annimmt, der Nachweis ist aber kein sicherer mehr.

Scheffer kommt zu etwas anderen Resultaten, die eben mit der Menge des genommenen Salicin (4 Gr.) in Zusammenhang stehen mögen.

Nach ihm zeigt der Urin nach 22—24 Stunden keine violette Färbung mehr mit Eisenchlorid, doch lässt sich Rutilin noch 48 Stunden nachher nachweisen. In einzelnen Fällen konnte ich ebenfalls länger als 48 Stunden Salicin-Producte nachweisen. Auch Senator erwähnt (Berlin, Kl. W. 1877, 14), dass er nach Gaben von 8—9 Gr. die Ausscheidung der Salicylsäure und Salicylursäure 50—60 Stunden fortbestehen sah.

Für die Salicylsäure giebt Fürbringer an, dass die erste Reaction eine halbe Stunde nach der ersten Gabe (10,0 in 2-Gramm-Dosen) bemerkt wurde und 56 Stunden nach der letzten aufhörte.

Bei demselben Kranken stellte ich entsprechendern Versuch mit Natrum salicylicum an; 4 Gr. dieses Mittels schienen nach 25 Stunden bereits vollkommen ausgeschieden zu sein,

wenigstens zeigte der Urin dann keine Reaction mehr. Das schnellere Ablaufen der Oxydationsproducte des Salicin vermuthet übrigens bereits Scheffer nach den von ihm gefundenen Thatsachen. Wahrscheinlicher Weise hängt damit auch die stärkere Wirkung des Natr. salicyl. zusammen.

Der bei der Spaltung des Salicin sich bildende Zucker geht nicht in den Urin über, er wird im Organismus weiter oxydirt; der Urin reducirt nicht.

Carbolsäure glaubte Städeler nach dem Genuss von Salicin im Urin entdeckt zu haben, doch ist diese, wie Untersuchungen der Neuzeit lehren, erst durch die Behandlungsweise entstanden.

Farbe, Reaction, spec. Gewicht der Salicinharne hängen nicht von den Zersetzungsproducten, sondern von ganz anderen Factoren ab. Solche Urine können ganz hell und tief dunkel sein, auch ein Nachdunkeln hängt nicht von der Salicylsäure etc. ab.

Aufmerksam möchte ich noch darauf machen, dass die Reaction mit Eisensalzen durch Phosphate besonders gehindert wird, dass ferner die eingetretene Reaction durch stärkere organische wie anorganische Säuren und Alkalien aufgehoben wird.

Saligenin, Salicylsäure, salicylige Säure verhalten sich darin ganz gleich.

Mit Oxalsäure z. B. wird die vordem blaue oder violette Lösung grünlichgelb, mit Essigsäure gelbbraun, mit Po^s farblos, mit acid. tart. grünlichbraun u. s. w.

Durch Alkalien resultiren ebenfalls neue Verbindungen.

P. Fürbringer hat diese Farbenveränderungen in Bezug auf Salicylsäureharne genügend erörtert, und verweise ich wegen weiterer Details auf diese Arbeit (Jena 1875), da sie im grossen Ganzen auch für die Salicinharne passen.

Eine bisweilen zu bemerkende vermehrte Indican-Ausscheidung ist ebenfalls nicht vom Salicingenuss abhängig.

Weitere Untersuchungen stellte ich dann an, ob Salicin,

Saligenin oder die genannten Säuren nach Salicingenuss in andere Secrete, Excrete, Exsudate und Transsudate übergingen.

Zunächst suchte ich dies für den Speichel zu constatiren. Es wurde gesunden wie kranken Leuten, erwachsenen Männern, 4—8 Gr. theils per rectum, theils in Bolusform per os gereicht; dann zu einer Zeit, wo im Urin bereits die Eisenreaction sich kennzeichnete, Pilocarpin (0,02) subcutan beigebracht.

Weder Salicin, noch Saligenin, noch die Säuren fanden sich bei vielfachen Versuchen; auch wenn man den Speichel längere Zeit aufbewahrte, bei erhöhter Temperatur trat sichere Blau-Färbung durch Eisen nicht ein.

Für Salicylsäure kommt Fürbringer zu denselben Resultaten.

Auch im Destillate fand ich keine sichere Reaction.

Professor Marmé wies Salicin und Salicylsäure im Speichel und Schweiss von Thieren bei analogen Versuchen nach. Ich komme auf diesen Punkt bei einer späteren Arbeit zurück.

Bezüglich des Schweisses ist schon Schottin (1852, Ueber die chemischen Bestandtheile des Schweisses) zu negativen Resultaten gekommen, doch meint er, dass bei anhaltendem Gebrauch vielleicht doch Salicin übergehe.

Bei obigen Pilocarpinversuchen wurde auch der Schweiss mit Filtrirpapier aufgesogen und untersucht, es waren ebenfalls Färbungen weder direct, noch nach Digestion mit Emulsin zu constatiren.

In der mehrfach erwähnten Arbeit von Fürbringer über Salicylsäure sagt er ebenfalls: Ebensowenig gelang es im Schweisse von Phthisikern und Gesunden eine Farbenreaction nachzuweisen.

In den Sputis findet sich ebenfalls keine Salicylsäure.

In Transsudaten und Exsudaten fand ich nach 4 Gr. Salicingenuss bei directer Behandlung mit Eisenchlorid oder Liq. ferri oxyd. sulfur. keine Reaction, auch nach Fällung

des Eiweisses mit Alcohol oder durch Erhitzen und nachträglichem Emulsinzusatz wurde keine Reaction beobachtet. Vielleicht war die Salicinmenge zu gering, oder darf das Exsudat noch nicht völlig gesetzt sein.

In den von mir untersuchten Fällen handelte es sich um punktionsreife pleuritische Exsudate und Hydrops ascites. Bei directem Zusatz von Eisenchlorid konnte Fürbringer in solchen Flüssigkeiten Salicylsäure auch nicht finden, wol aber nach vorangegangenem Ansäuern im Destillate.

Durch gütige Vermittelung des Herrn Medicinal-Rath Professor Spiegelberg hatte ich auch Gelegenheit, Fruchtwasser in dieser Hinsicht zu untersuchen. Die bis jetzt allerdings noch nicht genügend zahlreich angestellten Versuche ergaben negative Resultate. Auch in dem Placentarblut habe noch keine sicheren Resultate bis jetzt erhalten.

Für Natr. salicylicum ist der Uebergang von Professor Zweifel (Archiv für Gynäkologie 1877) festgestellt. Es dürfte somit bei grossen Gaben Salicin die Salicylsäure wol nachzuweisen sein.

In den Faeces findet man Salicylsäure nicht.

Salicin als Antifebrile.

Auf die Temperatur des gesunden Organismus wirkt Salicin nicht erheblich ein, wie ich theils durch Versuche an mir selbst, theils an kräftigen Männern erprobte.

Nachstehende Tabellen zeigen die geringe Beeinflussung der Temperatur Gesunder.

28jähriger Arbeiter.

Temperatur vorher normal.

3./4. 8 Gr. Salicin auf einmal gegeben.

	Zeit.	Temperatur.	Puls.
Morg.	11 Uhr	37,9	80.
	12 =	37,4	zwischen 76 und 80.
	1 =	37,5	

Zeit.	Temperatur.	Puls.
2 Uhr	37,8	
3 =	37,9	
4 =	37,8	zwischen 76 und 80.
5 =	37,8	
6 =	38,7	
7 =	37,5	68
8 =	37,9	72
9 =	37,6	
10 =	37,8	
11 =	37,4	Puls etwas langsamer, 68,
12 =	37,0	einige Male 60.
1 =	37,3	
2 =	37,5	
3 =	37,1	
4 =	37,3	zu dieser Zeit bereits Maximum
5 =	37,7	der Violettf. im Harn.
6 =	37,4	
7 =	37,5	
8 =	37,5	
9 =	37,6	
10 =	37,6	
11 =	37,0	Puls zwischen 68 und 76, nach
12 =	37,8	
1 =	37,4	
2 =	37,6	
3 =	37,6	
4 =	37,7	noch deutliche Reaction im Urin.

25jähriger Arbeiter.

8 Gr. Salicin in zwei Dosen (à 4 Gr.).

Vorher Temperaturen zwischen 36,5—37,8.

Zeit.	Temperatur.	
1 Uhr	37,4	(8 Gr. Salicin.)
1½ =	37,1	

Zeit.	Temperatur.	
2 Uhr	37,1	
2½ =	37,2	
3 =	37,0	
3½ =	37,3	
4 =	37,4	
4½ =	37,4	
5 =	37,0	Pulsverlangsamung auf 44.
7 =	37,0	
9 =	37,2	
10 =	36,5	
1 =	36,5	

Auch an den nächsten Tagen nur Temperaturen zwischen 36,5 und 37,8. Puls hob sich allmälig auf 56—68 wieder.

Gedachter Patient zeigte cerebrale Störungen, so lange die Pulsverlangsamung anhielt.

Auf Hunde und Kaninchen hat die Salicylsäure, wie mehrfache Arbeiten darthun, ebenfalls keine temperaturherabsetzende Wirkung. Aehnliches gilt auch vom Chinin.

Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse bei fiebernden Kranken und fiebernden Thieren.

Bereits im Jahre 1876, anfang April, gestattete mir Herr Geheimer Medicinal-Rath Professor Dr. Biermer in liberalster Weise, mich zu grossem Danke verpflichtend, darauf bezügliche Versuche auf der Klinik anzustellen.

Während ich damals das Mittel besonders bei Typhus abdominalis, Pneumonia crouposa, Intermittens, Polyarthritis acuta rheumatica, chronica, Erysipel, Phthisis pulmon., Perityphlitis, Pleuritis, Pericarditis, Crystitis catarrhalis anwendete, hatte ich in dem unter meiner Leitung stehenden Krankenhause in den letzten Wochen Gelegenheit, es auch bei Typhus exanthematicus anzuwenden.

Für Diabetes insipidus habe ich oben bereits die Daten gegeben.

In der Sitzung der Schlesischen Gesellschaft für Vaterländische Cultur vom 28./4. 1876 gab ich schon die kurze Mittheilung, dass zu sicherem Herabsetzen der Temperatur mindestens 8—10 Gr. gebraucht würden, dass 12—15 Gr. ohne Schaden angewendet werden dürften, dass kleine Gaben bei Erwachsenen sehr zweifelhafte Resultate erkennen liessen.

Zu gleicher Zeit hat sich Professor H. Senator (Berlin 1876. Centralbl. 14. Salicin, Ersatzmittel der Salicylsäure) mit dieser Frage beschäftigt und neuerdings eine ausführlichere Arbeit über diesen Gegenstand in der Berl. Kl. W. 1877, No. 14, veröffentlicht.

Auch liegt noch eine einschlägige Arbeit von Buss vor, Berl. Kl. W. Nr. 13, und daran anschliessend: Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers (Stuttgart 1878).

In seiner ersten Mittheilung hält Senator 2,5—6,0 für genügend, um die Temperatur ebenso sicher wie Salicylsäure herabzusetzen. Diese Gaben, besonders die erste, sind sicher zu klein und giebt auch Senator in seiner letzten Arbeit zu, dass im Allgemeinen 8—10 Gr. als mittlere wirksame Gabe für Erwachsene zu bezeichnen sei, wiewol er auch von kleineren Gaben später noch Erfolge gesehen hat.

Buss, der zuerst genaue Tabellen nach zweistündigen Messungen, welche bei Senator fehlen, für einzelne fieberhafte Krankheiten aufgezeichnet, kommt zu dem Resultate, dass Salicin mit dem Natr. salicylic., welches er besonders angewendet, und der Salicylsäure in antifebriler Beziehung keineswegs wetteifern könne. Er sagt: „Bei den Remissionen auf Salicin und salicyls. Natron treten so grelle Unterschiede hervor, dass wir unmöglich das Salicin als Ersatzmittel der Salicylsäure betrachten können.“

Diesem Satze müsste, meiner Meinung nach, mindestens hinzugefügt werden: Wenn man gleiche Mengen beider Präparate vergleicht. Uebrigens hat Buss ebenfalls meist nur 6 Gr. Salicin, andere Male 10 Gr., selten darüber gegeben, und halte

ich, wie bereits erwähnt, obige erste Gabe für zu klein und keineswegs gleichwerthig 6 Gr. Natron salicyl. oder Salicylsäure.

Da sich diese beiden hauptsächlichsten deutschen Arbeiten in gewissem Gegensatze zu einander befinden, so sei mir gestattet, etwas ausführlicher auf den Temperaturgang nach Genuss dieses Mittels bei fiebernden Kranken einzugehen.

Unsere Tabellen haben den Vorzug, dass Tag und Nacht gemessen ist, und ausserdem der Puls regelmässig verzeichnet wurde. Ich wähle nur einige der characteristischen Tabellen continuirlich hoch Fiebernder aus, weil diese allein genügend sichern Aufschluss zu geben vermögen.

Fiebernde Patienten, bei denen die Temperatur so grossen Schwankungen und Sprüngen unterworfen ist, wie Phthisiker; Leute, die an Pleuritis, Pericarditis etc. leiden, sind zu solchen Untersuchungen ungeeignet, wenigstens kann man selbst erheblichen Remissionen keinen besonderen Werth beimessen.

1. Franz Winkler. 23 Jahre alt. Tischler, am 22./4. 1876 erkrankt am Typhus abdominalis, aufgenommen auf die Klinik am 1./5. 1876, ein robuster, gut genährter Mann.

1./5.	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
Morgens	11 Uhr.	88	38,8	
	1 =	88	39,7	
	3 =	92	40,0	
	5 =	96	40,5	
	8 =	88	40,1	12 Gr. S.
	9 =	92	40,4	
	10 =	92	40,2	
	11 =	96	40,4	
	12 =	80	39,0	
2./5.				
	1 =	84	39,1	
	3 =	88	39,0	
	5 =	88	38,6	

2./5.	Zeit.	Puls.	Temperatur.
	7 Uhr	88	38,3
	9 =	80	38,1

nachdem diese niedrigste Temperatur nach kurzem Ansteigen von 40,1 auf 40,4 beobachtet worden, geht die Temperatur wieder in die Höhe; Allgemeinbefinden wie zuvor, eine Veränderung der Milzdämpfung war nicht vorhanden.

2./5.	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
	11 Uhr.	88	39,1	
	1 =	100	40,4	
	3 =	92	40,2	
	5 =	92	40,0	
	7 =	88	40,3	Salic. 12,0
	8 =	88	40,3	
	9 =	84	39,7	
	10 =	84	39,3	
3./5.				
Morgens	7 =	104	37,3	
	9 =	92	37,8	
	11 =	84	38,6	
	1 =	100	40,0	Bad.
	3 =	92	38,3	
	5 =	100	40,2	Bad.
	7 =	84	39,6	Bad.
	8 =	92	39,0	Salic. 12,0
	9 =	96	39,0	
	10 =	100	39,1	
	11 =	92	38,8	
4./5.				
	1 =	92	38,0	
	3 =	80	37,7	
	5 =	80	38,0	
	7 =	84	37,8	
	9 =	80	38,8	12 Gr. Salic.

3./5.	Zeit.	Puls.	Temperatur.
	10 Uhr	92	38,5
	11 =	88	37,7
	12 =	96	38,3
	1 =	96	38,5
	2 =	92	39,1
	3 =	100	38,5
	4 =	88	38,5
	5 =	80	38,0
	7 =	96	37,8

Die Temperatur ist hier auf Salicin herabgegangen einmal von 40,3 auf 37,3, etwas mag wol auf die cumulative Wirkung zu schieben sein; als das Mittel Morgens gegeben wird, wird die Abendexacerbation zurückgehalten und, als bei niederer Temperatur nochmals Salicin gegeben wird, wie wir aus den weiteren Zahlen ersehen, fast einen ganzen Tag niedrig gehalten.

5./5.	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
Morgens	5 Uhr	96	38	
	7 =	84	37,8	12 Gr. S.
	8 =	84	38,4	
	9 =	88	37,8	
	10 =	80	37,9	
	11 =	80	38,1	
	12 =	92	38,5	
	1 =	88	38,1	
	3 =	76	38,1	
	5 =	84	38,0	
	7 =	80	38,0	
	9 =	88	38,2	
	11 =	80	38,0	
6./5.				
	1 =	80	38,0	
	3 =	80	38,0	
	5 =	72	37,8	
	7 =	72	37,5	

Nachmittag macht sich dann wieder ein Steigen bemerkbar auf 38,6—39,2, 39,3.

Da auch an den nächsten Tagen continuirlich hohe Temperaturen beobachtet werden, und auf eine früh gereichte Dose von 12 Gramm Temperaturabfälle um 1 Grad und darunter sich zeigen, die Zeit der steilen Curven erst später sichtbar wird, so darf man eine prompte Wirkung dieses Mittels nicht bezweifeln. Der Puls sinkt ebenfalls, doch nicht in so erheblichem Grade und unsicher.

Der Urin des Patienten war eiweisshaltig; dunkelte an der Luft nach, ursprünglich war er gelbbraun.

Die Milz zeigte keine wesentliche Verkleinerung auf Salicingebrauch.

Schwerhörigkeit war vorhanden, kann aber hier auf Rechnung des Typhus geschoben werden. Starke Schweisse wurden nicht beobachtet.

Am 27./5. wurde Patient erst vollkommen fieberfrei.

Noch interessanter ist nachstehende Tabelle eines Typhuskranken, die ich ebenfalls, um Raum zu ersparen, nur im Auszuge gebe.

Am 9./4. 76 wurde der 17jährige Tischlergeselle H. K. auf die Klinik aufgenommen. Er litt an Typhus abdominalis: Mitte der 3. Woche.

Temperaturen andauernd nahe an 40 am 9./4. 10./4. 11./4. nie unter 39,4, einige Male 41.

11./4.	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
	1 Uhr	100	40	
	3 =	96	39,6	
	5 =	100	39,6	
	7 =	100	39,6	Bad.
	9 =	104	38,5	
	11 =	100	40,0	Bad.
	1 =	120	40,0	7 Gr. Salicin à 1 Gr.

	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
11./4.	2 Uhr	116	40,5	
	3 =	112	40,0	
	4 =	112	39,8	8 Gr. Salicin
	5 =	108	39,5	à 1 Gr.
	6 =	112	39,6	
	7 =	100	39,2	
	8 =	120	39,5	1 Gr. S.
	9 =	112	39,3	
	10 =	112	39,4	
	11 =	120	39,5	
	12 =	112	39,0	
12./4.	1 =	108	38,8	
	3 =	100	38,2	

Um 11 Uhr ist die Temperatur wieder auf 39,6 gestiegen.

	11 Uhr	112	39,6	
	12 =	104	39,5	8 Gr. Salicin
	1 =	100	39,3	à 2 Gr.
	2 =	100	40,0	
	3 =	100	40,4	
	5 =	100	40,0	
	7 =	112	38,5	
	9 =	104	38,6	2 Gr. Salicin.
	10 =	100	38,5	
	12 =	92	38,1	
13./4.	1 =	100	38,6	
	3 =	104	38,5	
	5 =	96	37,5	
	7 =	96	37,5	
	9 =	100	38,2	
	11 =	112	39,3	
	12 =	100	39,8	8 Gr. Salicin
	1 =	100	40,6	2,0 stdl.
	2 =	100	40,0	

		Puls.	Temperatur.	
13./4.				
	3 Uhr	100	39,3	
	5 =	100	39,5	
	7 =	100	38,5	
	9 =	92	38,7	
	11 =	92	38,8	
14./4.				
	1 =	88	38,3	
	3 =	92	38,0	
	5 =	100	38,5	
	7 =	100	38,7	
	9 =	96	39,0	}
	10 =	104	38,9	} 10 Gr. Salicin
	11 =	96	39,3	} 2 Gr. stdl.
	12 =	100	38,5	}
	1 =	104	39,2	}
	3 =	92	39,5	
	5 =	96	39,2	
	7 =	104	38,8	
	9 =	104	38	
	11 =	112	38,2	
15./4.				
	1 =	100	38,0	
	3 =	100	37,8	
	5 =	100	37,8	
	7 =	92	38,1	
	9 =	100	39,4	
	11 =	100	39,7	8,0 Salicin
	12 =	96	39,5	4,0 Salicin
	1 =	108	39,0	
	3 =	92	38,5	
	5 =	92	38,3	
	7 =	104	38,5	
	9 =	96	37,5	
	11 =	100	38,3	

16./4.	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
	1 Uhr	100	38,5	
	3 =	100	37,8	
	5 =	100	37,4	
	7 =	104	37,8	
	9 =	104	37,5	4 Gr. Salicin
	10 =	104	38,0	4 Gr. Salicin
	11 =	120	38,5	4 Gr. Salicin
	1 =	116	39	
	3 =	104	38,2	
	5 =	96	37,7	
	7 =	100	37,4	
	9 =	104	37,1	
	11 =	100	37,2.	

Da am 18., nachdem am 17. kein Salicin gereicht worden, die Temperatur wieder zu den früheren Höhen ansteigt, erst am 27. Fieberlosigkeit eintritt, so darf man an der antifebrilen Wirksamkeit des Mittels nicht zweifeln. Grosse Dosen wirken rascher, mit einem Male gegeben schneller, als in kleineren Einzeldosen, Abends stärker als Morgens.

Der Puls wird ebenfalls wieder weniger beeinflusst, der Gang des Prozesses gar nicht, erhebliche Schweissproduction wurde bei diesem Falle anfangs nicht beobachtet, dagegen an den letzten Tagen: so am 25./4., wo auf 12 Gr. Salicin die Temperatur von 40,4 auf 36 herabgegangen war. Die starken Diarrhöen wurden nicht sistirt, in denselben liess sich Salicylsäurereaction nicht nachweisen, trotzdem der Urin sie sehr deutlich zeigte. Respiration nicht beeinflusst. Spec. Gew. des Urins zwischen 1010 und 1020, meist gelbbraun, mit einem Stich in's Grünliche, einige Male opalescirend; an einzelnen Tagen der Indicangehalt vermehrt. Am 24./5. wurde Patient, der von dem anhaltenden Salicingebrauch keinerlei üble Wirkung verspürt hatte, geheilt entlassen.

In einem anderen schweren Typhusfalle bei einem jungen

Mädchen von 17 Jahren sahen wir sehr schweren Collaps auf Dosen von 2 × 12 Gramm eintreten. Es wurden Abends 12 Gramm gereicht, am Morgen, wo die Temperatur noch niedrig, wiederum 12 Gramme, im Laufe des Tages war der Collaps ein kaum zu behebender. Aehnliches beobachteten wir bei einem zweiten Patienten.

Ganz gefahrlos sind also auch grosse Dosen schnell hintereinander gegeben nicht, und muss man bei schwächlichen schwer erkrankten Personen mit diesem Mittel ebenso vorsichtig sein, wie mit Chinin.

An die Abdominaltyphustabellen schliesse ich einige Zahlenreihen über die Temperatur bei Flecktyphen an. Hier wählte ich gleich 12 Gramme Salicin. Von 8 Grammen sah ich bei dieser Erkrankung weniger Erfolg.

Kräftiger Mann Anfang der 30er.

2./4. 78. Temperatur vorher continuirlich hoch febril, Anfang der Erkrankung nicht genau eruirbar.

	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
Abends	10½ Uhr	96	40,5	12 Gr. S.
	11½ =	96	40,2	
	12½ =	94	40,0	
3./4.				
	1½ =	96	39,8	
	2½ =	90	39,0	
	3½ =	92	38,8	
	4½ =	88	38,8	
	5½ =	84	38,0	
	6½ =	80	38,1	
	7½ =	78	37,5	
	8½ =	70	37,5	
	9½ =	76	38,2	
	11½ =	—	38,1	
	1 =	—	39,0	

3./4.	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
Abends	3 Uhr	96	39,8	
	5 =	—	39,8	12,0 S.
	6 =	nicht gez.	39,0	
	7 =		38,8	
	8 =		38,3	
	9 =		37,6	
	10 =		37,4	
4./4.				
Morgens	6 =		36,9	
	7 =		36,9	

Während hier sichere Remissionen bemerkbar sind und zwar beträchtliche, sind bei einem zweiten Falle dieselben weniger deutlich, aber auch noch kenntlich.

Typh. exanth. 5. Tag. 12 Gr. Salicin.

2./4.	Zeit.	Puls.	Temperatur.
Abends	10½ Uhr	110	40,4
	11½ =	106	40,1
	12½ =	106	40,0
3./4.			
	1½ =	108	40,2
	2½ =	104	39,9
	3½ =	106	39,9
	4½ =	102	39,4
	5½ =	100	39,1
	6½ =	100	39,0
	7½ =	98	38,5
	8½ =	100	39,0
	9½ =	96	39,0
	10½ =	96	39,3
	11½ =	—	39,5

Bei 8 Gr. Salicin sah ich mehrere Male nur Herabsinken um einen Grad, in einem Falle nur um 7/10 Grad, hier war eine Morgendosis von 8 Gr. gegeben worden, während bei

demselben Kranken eine Abenddosis von 12 Gr. Salicin die Temperatur von 40,2 auf 38,1 in neun Stunden herabgesetzt hatte.

Auf den Verlauf selbst hat das Mittel keinen erheblichen Einfluss. Beschwerden verursachte es weniger, als das Natr. salicyl., welches in Dosen von 8—10 Gr. die Temperatur besser herabbringt, aber in einzelnen Fällen regelmässig Erbrechen hervorrief.

Eine Temperaturtabelle von Angina tonsillar. will ich nicht näher aufzeichnen, sie zeigt dieselben Resultate.

Ganz ähnliche Temperaturerniedrigung fanden wir bei Erysipel. faciei.

16./6. 76.

	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
Morgens.	2 Uhr	116	40,0	
	4 =	112	39,4	
	6 =	100	39,7	
	8 =	112	39,6	
	10 =	120	40,0	
	12 -	100	40,0	8 Gr. Salicin à 1 Gr.
	1 =	108	40,3	
	2 =	116	40,5	
	3 =	124	40,3	
	4 =	112	40,0	
	5 =	116	40,5	
	6 =	108	39,3	
	7 =	112	39,3	
	8 =	124	39,7	
	10 =	112	39,8	
	12 =	112	39,7	
17./7.				
	2 =	120	39,4	
	4 =	108	38,7	
	6 =	104	39,0	

	Zeit.	Puls.	Temperatur.		
17./7.	8 Uhr	96	39,3		
	10 =	96	40,2	4 Gr. S.	
	12 =	104	40,6	4 Gr. S.	
	2 =	92	40,0		
	4 =	108	39,5		
	6 =	104	39,0		
	8 =	100	38,7		
	10 =	96	38,7		
	12 =	100	38,9		
18./2.					
	2 =	104	38,5		
	4 =	96	39,0		
	6 =	108	39,5		
	8 =	116	39,9		
	10 =	100	40,1	4 Gr.	acid. salicyl.
	12 =	116	39,8	4 Gr.	acid. salicyl.
	2 =	120	39,0		
	4 =	116	38,4		
	6 =	120	38,0		
	8 =	116	38,3		
	10 =	112	38,0		

An dem nächsten Tage wurde, als die Temperatur wieder auf 40—41 stieg, Veratrin angewendet. Die Temperatur wird durch allmälige Gaben à 1 Gr. von 40,5 auf 38,7 nach 16 Stunden (von der 1. Dosis an gerechnet) erniedrigt, das zweite Mal nach Dosen à 4 Gr. von 40,6 auf 38,5, die Erniedrigung ist anhaltender und beginnt früher. Salicylsäure wirkt in gleicher Gabe schneller. Der Puls wird durch beide Mittel wenig beeinträchtigt, das Erysipel schreitet fort.

Dass bei anderen fieberhaften Krankheiten, wie Perityphlitis, Pneumonien etc., die Temperatur in ähnlicher Weise beeinflusst wurde, dass man auch bei Phthisen erhebliche Remissionen, welche dem Genuss dieses Arzneimittels zugeschrieben werden

müssen, beobachten kann, wird mir nach den vorstehenden Tabellen wol geglaubt werden.

Das weitaus grosse Interesse hat es für uns, darüber klar zu werden, wie verhält sich Salicin bei den beiden Krankheiten, für die es gleichsam als Specificum in älterer und neuester Zeit empfohlen worden: ist es wirklich nur Antitypicum bei Wechselfieber, ein Specificum gegen den acuten Gelenkrheumatismus? Sind die Anpreisungen, welche wir von älteren Aerzten bezüglich des Wechselfiebers, von englischen Aerzten besonders bezüglich der Arthritis rheumatica hören, wirklich gerechtfertigt oder nicht?

Was die Malaria-Affectionen betrifft, so kann kein Zweifel sein, dass einzelne leichte Fälle, wie sie unter Umständen ja von selbst heilen, auch durch Salicin, durch Picrinsäure, Carbolsäure, Gelseminum, Eucalyptus und ebenso auch die Salicylsäurepräparate und wie Mittel alle heissen mögen, zur Genesung gebracht werden. Es mag auch zugestanden werden, dass einzelne schwerere Fälle dadurch beseitigt werden, dass es aber bei perniciösen und hartnäckigen wiederkehrenden Fiebern absolut nichts hilft, namentlich in diesen Fällen dem Chinin in keiner Weise gleicht, dass es auch bei den leichten Fällen diesem Alkaloide durchaus nicht gleichwerthig erachtet werden darf, ist gegenwärtig unbestritten. Damit soll nicht gesagt sein, dass das Salicin beim Wechselfieber gar nicht anzuwenden wäre; wird das Mittel wieder so billig, wie es seiner Zeit gewesen, so mag es seine Berechtigung haben; gegenwärtig, wo es im Preise erheblich gestiegen, ja kaum zu haben ist, würde man in der Praxis unrecht handeln, mit einem fraglichen Heilmittel zu experimentiren. Von den Fällen, die wir mit Salicin behandelten, will ich zwei näher beleuchten.

Bei einer an Intermittens quotidiana leidenden Kranken, einem Mädchen von 27 Jahren, bleibt nach 8 Gr. Salicin der Anfall einen Tag lang aus, der Typus wird ein dreitägiger,

eine Heilung tritt nicht ein, während nach 2 Gr. Chinin das Fieber erloschen ist. Patientin blieb noch 8 Tage lang in Behandlung, ohne dass das Fieber wiederkehrte.

Bei einer zweiten Patientin, einem ebenfalls im Mai 1876 aufgenommenen Dienstmädchen, die an Intermittens quotidiana litt, bewirkten 8 Gr. Salicin, dass der nächste Anfall abgeschwächt wurde, die Temperatur stieg nicht so hoch, der Schüttelfrost blieb aus, aber schon am nächsten Tage war die gewohnte Periodicität wieder eingetreten, die auch durch neue 8 Gr. Salicin nicht beeinflust wird. Zwei Chinindosen à 1 Gr. beseitigen das Fieber.

Heilung sahen wir übrigens auch durch Salicin.

Der Erfolg ist, wie ich in Uebereinstimmung mit Senator, Buss und anderen sagen kann, ein unsicherer, man braucht grössere Gaben, ohne selbst bei frischen Intermittenten die Gewissheit einer prompten Wirkung zu haben. Unter dem 5—10fachen des Chinin darf man nicht verwenden. Eifrige Vertheidiger des Salicin als Chininsurrogat sind der Entdecker Leroux, Gay Lussac, Magendie, Buchner, Linz, Blom, Fiorio, der 108 Intermittens-Kranke schnell, sicher dauerhaft heilte, Sokolow, Hufeland und Andere; — während schon vor Senator und Buss Amelung, Chamberet, Clarus, Wunderlich etc. auf die Unsicherheit der Wirkung aufmerksam machten. Bei uns in Deutschland ist es als Fiebermittel seit lange verlassen gewesen, und so lange Chinin nicht zu kostspielig, auch mit Recht zu verlassen, denn die Fälle, wo Salicin geholfen haben soll, nachdem Chinin im Stich liess, sind jedenfalls höchst selten und nur mit Vorsicht aufzunehmen. In Italien, Frankreich, Spanien hingegen wird es bei leichten Intermittenten vielfach angewendet.

Ungleich werthvoller ist das Salicin beim acuten Gelenkrheumatismus und verwandten Gelenk-Affectionen.

Nachdem kein Zweifel mehr darüber obwalten konnte, dass die von Buss, Riess, Stricker, Gräffner und Anderen

gefundene Thatsache, Salicylsäure sei ein Specificum gegen die meisten Fälle des acuten, gegen viele Fälle des chronischen Gelenkrheumatismus, richtig sei, lag es nahe, auch das Mittel zu versuchen, welches sich im Organismus zum grössten Theil in Salicylsäure umsetzt: Das Salicin.

Hier sind die Engländer uns Deutschen vorangegangen.

Die Erkenntniss der Salicylsäure als Specificum gegen den Gelenkrheumatismus ist aber jedenfalls den Deutschen zuzuschreiben, trotzdem bereits 1874 Maclagan die Aufmerksamkeit auf dies Mittel bei Gelenk-Affectionen hingeleitet haben will.

Im Jahre 1876 (The Lancet) hat er eingehendere Versuche mit diesem Mittel bei Gelenkrheumatismus angestellt, ausgehend von der Idee, es könne sich dabei auch um eine Art Malariakeim handeln.

Er empfiehlt anfangs: 15 grains (0,9) dreistündlich, und hat dabei Temperaturabfälle von 102,8° Fahrnh. auf 99,6, von 102,5° Fahrnh. auf 98,3 zu verzeichnen.

Später wandte er grössere Dosen an und empfiehlt in einer späteren Arbeit 1,2—1,5 Gr. zweistündlich.

In 11 mit Salicin behandelten Fällen sah er keine Herzcomplicationen auftreten und glaubt in Salicin ein Mittel gefunden zu haben, dieselben zu verhüten.

Dass weder Salicin, noch Salicylsäure noch deren Präparate im Stande sind in der Mehrzahl der Fälle Herzcomplicationen zu verhüten, dass sie in einzelnen frischen, in vielen älteren Fällen von Gelenkrheumatismus sogar gegen die Schmerzen im Stich lassen, kann nicht geläugnet werden, daher gehen die Hoffnungen Maclagan's zu weit.

Ausserdem bezeichnet Maclagan das Salicin als ein viel unschädlicheres Mittel, und prophezeit, dass spätere Generationen, wenn es erst allgemein bei Gelenkrheumatismus eingeführt sein würde, weniger an Herzfehlern leiden würden.

Ein grosser Theil, namentlich englischer Autoren, schliesst sich den Auseinandersetzungen Maclagan's vollkommen an.

So Brew (Br. Med. J. 1876) Shofield, der in 13 Fällen günstige Erfolge zu verzeichnen hatte, May, Ralfe, Pearse, Brown, der es langsamer wirkend fand, es aber, da es die Patienten nicht so herunter bringt, zu ausgedehnten Versuchen empfiehlt, u. A.

Auch Senator giebt an, dass er in 9 Fällen keinen einzigen wirklichen Misserfolg zu verzeichnen hatte und dass in einzelnen Fällen der Erfolg ein schlagender war, und kommt zu den Schluss: Ich kann mich, wenn ich alle diese (günstigen) Berichte und meine eigenen Fälle zusammennehme, dem günstigen Urtheile Maclagan's durchaus anschliessen.

Nur darin geht auch nach ihm Maclagan zu weit, dass sich Herzcomplicationen ganz verhüten liessen.

Andere Experimentatoren, wie Foster, Myer's, (Brit. med. J., The Lancet 1876) Green, The Lancet. 1876, Biden ebend., fanden theils geringen, theils gar keinen Erfolg. Dass es in frischen Fällen in der gehörigen Dosis gegeben, nützt, kann ich gleichfalls bestätigen. Folgende Temperaturtabelle zeigt dies deutlich.

Joseph Matschke, Maurer, 36 Jahr alt, aufgenommen am 26. 6. 76. litt an recidivirendem acuten Gelenkrheumatismus und beginnender Aorten-Insufficienz.

Zahlreiche grosse und viele kleine Gelenke wurden geschwollen, geröthet, schmerzhaft angetroffen.

Gleich nach der Aufnahme gemessen.

	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
26./6.	7 Uhr.	80	38,2	2,0 S.
	8 =	92	38,3	2,0 S.
	9 =	100	38,9	2,0 S.
	10 =	100	39,0	2,0 S.
	11 =	96	38,8	2,0 S.
	12 =	92	38,6	2,0 S.
27./6.				
	1 =	96	38,4	
	5 =	80	38,3	

	Zeit.	Puls.	Temperatur.	
27./6.	7 Uhr	76	38,2	
	9 =	92	37,8	
	11 =	80	38,6	
	1 =	96	39,0	
	3 =	76	39,2	
	5 =	76	38,8	
	7 =	84	38,5	4 Gr. S.
	8 =	80	38,7	
	9 =	72	38,7	4 Gr. S.
	10 =	68	38,3	
	11 =	72	38,7	4 Gr. S.
28./6.				
	1 =	76	38,3	
	5 =	76	38,0	
	7 =	68	38,0	
	9 =	64	37,7	
	11 =	68	38,5	
	1 =	68	38,5	
	3 =	68	38,2	
	5 =	64	38,1	

Dann wird die Temperatur normal, unter weiterem Salicingebrauch, täglich 2 Gr., schwellen die schmerzlos gewordenen Gelenke noch weiter ab und tritt Heilung ein. Die Entfieberung ging unter Schweissproduction einher, gastrische und cerebrale Symptone wurden nicht bemerkt.

Dass Salicin in obigen Dosen wirkt, kann nicht bestritten werden, dass es ungleich angenehmer schmeckt als Salicylsäure und deren Salze ist auch sicher, dagegen wirkt Salicylsäure nach dem, was ich bei anderen Fällen gesehen habe, schneller, und würde ich daher empfehlen, den ersten, zweiten Tag Salicylsäure oder dessen Salze zu geben, dann aber zur Nachkur statt jener beiden Salicin in 2—4 Gr. täglich zweimal zu verwenden.

Ich schliesse mich nach dem Vorhergesagten aus Ueberzeugung den Erörterungen Senator's an; bei chronischen

Gelenkrheumatismen, wo man solche Mittel lange anwenden muss, bei Arthritis uratica, sowie namentlich wenn Natr. oder acid. salicylicum überhaupt nicht vertragen wird, muss man in erster Linie zu dem Salicin greifen. Senator berichtet über zwei Fälle ächter Gicht, bei denen 2—6 Gr. täglich genommen, sehr guten Erfolg erkennen liessen, bei chronischem Gelenkrheumatismus sahen wir ebenfalls Besserung eintreten.

Dass Salicin ebenso sicher hilft, wie die Salicylsäure-Präparate, kann nicht bezweifelt werden, man muss eben nur die entsprechend grösseren Dosen wählen, denn da ein Theil Salicin unzersetzt fortgeht, Saligenin auch noch auftritt, nur ein Theil, wenn auch der grössere, als wirksames salicylsaures Alkali ausgeschieden wird, überdies die Umsetzung allmälig geschieht, so ist nicht zu verlangen, dass gleiche Dosen Salicin und Salicylsäure sich absolut gleich verhalten sollen. Man muss eben cc. 1/4 mehr Salicin geben.

Gegen viele Leiden der verschiedensten Organe ist Salicin noch empfohlen worden, doch ist der Erfolg mindestens ein zweifelhafter.

Bei Diabetes mellitus fand es Senator ganz wirkungslos, wir bei Diabetes insipidus; als Antisepticum kann es nach dem Oben erörterten nichts leisten und muss hinter Salicylsäure, Carbolsäure, Benzoesäure etc. zurückstehen . . .

Bei Cystitis catarrhalis acuta ist es ganz wirkungslos; die Temperatur, die in einem Falle auffallend hoch war, sank, doch behielt der Urin seine Beschaffenheit bei.

Senator kommt zu denselben Resultaten.

Gegen Tussis convulsiva will es v. d. Busch wirksam gefunden haben, bei Verdauungsschwäche und Störungen Graff, Linz, Stegmayer; namentlich gegen chronische Diarrhöen Erwachsener, wie Kinder, empfehlen es genannte Autoren. Dass es auf die Diarrhöe Typhuskranker und auch anderer Kranker wenig einwirkt, habe ich schon oben erwähnt.

Gegen chronische Catarrhe der Luftwege und des Genital-

Apparates ist es auch vielfach empfohlen worden, bei Bronchoblennorrhöe sowol, wie Fluor vaginalis, wobei es besonders Blomm rühmt, ist es sicher entbehrlich, weil hinter anderen Mitteln an Sicherheit weit zurückstehend. Neuerdings ist es von Jackson (Philadelph. med. and Surg. Report. XXXII., 18) gegen chronische Otorrhöe gepriesen worden. Salicin, mit 2 Theilen Magn. calc. vermengt, wird in den meat. auditor. nach Ausspülung desselben zu 40 Ctgr. eingepulvert, und dies Verfahren alle 2—3 Tage wiederholt.

In der Veterinär-Praxis wandte es Ercolani (1864) zu 15—30 Gr. bei typhösen Krankheiten an und will gute Erfolge gesehen haben. Ob Versuche der neueren Zeit in der Thierheilkunde mit diesem Mittel angestellt worden sind, ist mir nicht bekannt.

Was die Verschreibweise des Salicin anbelangt, so wird es am zweckmässigsten in Pulverform gegeben und zwar rein. Alle Corrigentien, wie Zucker, Oelzucker, Süssholz, machen solch bittere Mittel nicht angenehmer schmeckend, sondern meist nur widerlicher, ausserdem ist der Geschmack des Salicin kein so intensiver und namentlich kein so nachhaltiger; sonst kann man es auch in capsul. amylaceis, oder in capsul. gelatinosis operculatis appliciren.

Mit frischer Brotkrume lässt es sich sehr leicht zu Pillen oder Bolusform verarbeiten und ganz angenehm, geschmacklos nehmen. Trochissi lassen sich auch leicht anfertigen. Will man es in Lösung verwenden, so nimmt man am zweckmässigsten reines oder eines der aromatischen Wässer dazu. Die Dosen, in denen es gebraucht werden muss, um wirksam zu sein, habe ich bereits oben angegeben, dieselben sind für Erwachsene berechnet; Kinder vertragen, wie ich gesehen, Salicin ebenfalls sehr gut, und ist bei ihnen die Dosis dem Alter entsprechend zu verringern.

Wir wollen nur hoffen, dass mit der Salicinbereitung sich wieder einige Fabrikanten beschäftigen, damit dies im Gelenk-

rheumatismus sicher vortreffliche Mittel bald wieder zu beschaffen ist. Noch besser wäre es, wenn es gelänge, aus der Salicylsäure dasselbe billig zu gewinnen.

Mit Saligenin hätte ich gern die entsprechenden Versuche angestellt. Leider ist es mir nicht möglich gewesen, dasselbe zu beschaffen, doch lässt sich im Voraus vermuthen, dass die Resultate die analogen sein werden. Dass es zu 5—7 Gr. vertragen wird, hat M. v. Nencki gezeigt.